

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-504816

(43)公表日 平成8年(1996)5月28日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 7/16		9284-4 C	
31/66	A C K	9454-4 C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁)

(21)出願番号	特願平6-515184
(86) (22)出願日	平成5年(1993)12月6日
(85)翻訳文提出日	平成7年(1995)6月19日
(86)国際出願番号	P C T / U S 9 3 / 1 1 7 8 6
(87)国際公開番号	W O 9 4 / 1 4 4 0 6
(87)国際公開日	平成6年(1994)7月7日
(31)優先権主張番号	0 7 / 9 9 3 , 3 3 6
(32)優先日	1992年12月18日
(33)優先権主張国	米国 (U S)
(31)優先権主張番号	0 8 / 1 4 8 , 7 7 5
(32)優先日	1993年11月16日
(33)優先権主張国	米国 (U S)

(71)出願人	ザ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、 ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、 プラザ (番地なし)
(72)発明者	モンゴメリー、ロナルド アール アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、 ディアヒル、ロード、18
(72)発明者	マダックス、アンジェラ マリー アメリカ合衆国ケンタッキー州、フローレンス、 トラッパーズ、コート、3913
(74)代理人	弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗歯垢、抗歯石剤を含有した口内組成物

(57)【要約】

本発明は、(a) 酸化亜鉛又は硝酸亜鉛；クエン酸イオン源；及びピロリン酸、ホスホン酸、ジホスホン酸及び一般式： $(P O_3)_{(n-1)}^{(2-)}$ （ n は2～21の整数である）の薬学上許容される直鎖縮合ポリリン酸からなる群より選択される1以上のリン含有抗歯石剤（亜鉛イオン：クエン酸イオンのモル比は約1：0.1～約1：2.0であり、亜鉛イオン：リン含有抗歯石剤のモル比は約1：1～約1：2.0である）；及び (b) 製薬上許容される局所口内キャリアを含んだ口内ケア組成物に関する。本発明はこのような組成物の安全有効量をヒト又は他の動物の口腔に投与することからなる、口腔の歯垢、歯石、歯肉炎又は口臭の治療又は予防方法にも関する。

【特許請求の範囲】

1. a) (i) 酸化亜鉛又は硝酸亜鉛；
 (ii) クエン酸イオン源；及び
 (iii) ピロリン酸、ホスホン酸、ジホスホン酸及び一般式： $(P_nO_{(3n+1)})^{(n+2)-}$ （ n は2～21の整数である）の薬学上許容される直鎖縮合ポリリン酸から選択される1以上のリン含有抗菌剤；
 （亜鉛イオン：クエン酸イオンのモル比は1：0.1～1：2.0、好ましくは1：0.5～1：4、更に好ましくは1：1～1：3であり、亜鉛イオン：リン含有抗菌剤のモル比は1：1～1：2.0、好ましくは1：1～1：6、更に好ましくは1：3～1：5である）；及び
 (b) 製薬上許容される局所口内キャリア；
 を含んだ口内ケア組成物。
2. 歯磨剤の形態であって、製薬上許容される局所口内キャリアが歯科研磨剤を含んでいる、請求項1に記載の組成物。
3. 組成物の処方pHでノニオン性である結合剤を含んでいる、請求項1又は2に記載の組成物。
4. 洗口液、マウスリンス、歯用溶液及びマウススプレーから選択される溶液の形態であって、製薬キャリアが保湿剤、エタノール及びノニオン系界面活性剤から選択される物質を含んでいる、請求項1に記載の組成物。
5. 組成物のpHがpH7以上、好ましくはpH7.5以上である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。
6. 0.01～0.75%の亜鉛を含んでいる、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。
7. 抗菌剤がピロリン酸、EHDP、AHP及び一般式： $(P_nO_{(3n+1)})^{(n+2)-}$ （ n は6, 13又は21である）の直鎖縮合ポリリン酸から選択され、好ましくは抗菌剤がピロリン酸、好ましくはピロリン酸のカリウム塩である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。
8. 35～99.5%の水を含んでいる、請求項1～7のいずれか一項に記載

載の組成物。

9. 0.0025～5重量%のフッ化物イオンを与えるフッ化物イオン源を含んでいる、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

10. 請求項1～9から選択される組成物の安全有効量をヒト又は他の哺乳動物の口腔に投与することからなる、口腔の歯垢、歯石又は口臭の治療又は予防方法。

【発明の詳細な説明】**抗歯垢、抗歯石剤を含有した口内組成物**

本発明は、歯垢、歯石、歯肉炎及び口臭の治療又は予防用の、歯磨剤及び口内溶液のような口内組成物に関する。

発明の背景

口は微生物増殖及びコロニー形成の場である。口内において、歯肉、唇、口内粘膜（頬）、口蓋、舌及び歯は細菌のコロニー形成及び蓄積のための表面を与える。歯は口腔に独特であり、その理由は細菌及びそれらの産物（歯垢）が特に隣接領域と歯肉溝に沿ってかなり蓄積しうる硬質の非脱落性表面を有しているからである。

歯垢は、不規則又は不連続な箇所では歯に強固に付着する唾液、細菌及び食物粒子からなる歯上の粗い粘着性膜である。歯磨きから数時間以内に、主にタンパク質からなる唾液ムチンの膜が歯上に形成される。様々な口内細菌がムチンを群集化させ、増殖して、プラーク層を形成する。炭水化物食物碎片はムチンに付着して、あるタイプのプラーク形成細菌により消化される。その消化はプラークに加わる副産物を生産し、しかも歯エナメル質を腐蝕する酸を生産する。口腔で生産された細菌副産物には、口腔の悪臭を生じうる臭いガスも含まれている。

予防又は除去されないならば、プラークはカルシウム及びリン酸を含めた無機塩と共に定着して、硬質外皮沈着物、歯石又はタータル（歯石）を歯に形成するようになる。歯石は白色又は黄色っぽい、あるいは外来物質により染色又は変色される。歯石は歯垢よりも目障りで、歯から除去することがかなり困難になりやすい。歯垢及び歯石中の毒素は覆われた歯の周囲にある歯肉組織を刺激し、歯肉の炎症及び破壊を起こして、他の合併症を招くことがある。

亜鉛は抗歯石剤である；しかしながら、亜鉛を含有した組成物は通常収斂性で、不快な苦味を呈する。化学的及び生物学的活性と同様に、亜鉛カチオンの否定的な審美性も用量依存性である：高濃度の亜鉛ほど乏しい審美性を示す；しかしながら、遊離亜鉛の濃度を増加させると、審美性を犠牲にして効力を増加させることができる。効力と審美性とで合わさったこの働きは、口内組成物で亜鉛の有用性

を制限していた。ピロリン酸も抗歯石剤であり、同様にピロリン酸濃度の増加に従い悪化する不快な味を有する。亜鉛及びピロリン酸含有組成物を慎重に処方することにより、口内組成物における亜鉛のレベルが増加され、このため組成物の否定的な審美性をあまり増加させずに対応する抗歯石効果を増加させることを本発明者らは意外にも発見した。本発明者らは、ある処方成分と組み合わせられた亜鉛：クエン酸：ピロリン酸の

ある比率が予想外に他の処方よりも長期間にわたり安定である口内組成物を与えることを意外にも発見したのである。

発明の要旨

本発明は：

(a) 酸化亜鉛又は硝酸亜鉛；クエン酸イオン源；ピロリン酸、ホスホン酸、ジホスホン酸及び一般式： $(P_nO_{(3n+1)})^{(n+2)-}$ （ n は2～21の整数である）の薬学上許容される直鎖縮合ポリリン酸からなる群より選択される1以上のリン含有抗歯石剤；

（亜鉛イオン：クエン酸イオンのモル比は約1：0.1～約1：20であり、亜鉛イオン：リン含有抗歯石剤のモル比は約1：1～約1：20である）；及び

(b) 製薬上許容される局所口内キャリア；
を含んだ口内ケア組成物に関する。

発明の具体的な説明

本発明は歯垢形成、歯石形成、歯肉炎及び口臭に対して有効な組成物を提供する。このような組成物は、製薬上許容されるキャリア中に、ある亜鉛塩と、亜鉛に対してあるモル比量のクエン酸及びピロを含んでいる。

本明細書で用いられる“ピロ”とは、ピロリン酸 (pyrophosphate)、ホスホン酸 (phosphonate)、ジホスホン酸 (diphosphonate) と、限定されないが一般式： $(P_nO_{(3n+1)})^{(n+2)-}$ （ n は2～21の整数であ

る）の直鎖縮合ポリリン酸を含めた薬学上許容されるポリリン酸 (polyphosphate) に関する。

本明細書で用いられる“製薬上許容される局所口内キャリア”とは、過度の毒性、不適合、不安定、刺激、アレルギー反応等なしに、妥当な利益／危険比で釣り合った、ヒト及び他の動物の口内組織と接触した使用に適する固体又は液体充填希釈剤を含んだ、本発明の活性化合物（以下“活性剤”）のためのキャリアを表す。このような局所口内キャリアは、本発明の活性剤と組み合わせられたとき、口腔に局所投与される組成物になる。好ましくは、このような組成物はしばらく口腔内に保たれ、その後嚥下されるよりもむしろたいてい吐出される。このような組成物には洗口液、マウスリンス、マウスプレー、歯処置溶液、練歯磨剤、液体歯磨剤等があり、以下で更に十分に記載されている。歯磨剤及び洗口液が好ましい組成物である。

本明細書で用いられる“遊離ピロ”とは、遷移金属、亜鉛と結合又はキレート化していないピロに関する。

本明細書で用いられる“遊離亜鉛”とは、 $Zn(H_2O)_6^{2+}$ のような水和亜鉛カチオン種に関する。

本明細書で用いられる“安全有効量”とは、健全な医学的判断の範囲内において、（妥当な利益／危険比で）治療される症状で有意の改善を誘導する上で十分だが、重度の副作用を避ける上で十分に低い化合物又は組成物

の量を意味する。化合物又は組成物の安全有効量は、治療される具体的症状、治療される患者の年齢及び身体条件、症状の程度、治療の期間、併用療法の性質、用いられる具体的な化合物又は組成物、利用される具体的な製薬上許容されるキャリアと、類似したファクターに応じて変わる。

本明細書で用いられる“含む”という用語は、様々な追加成分が本発明の組成物中で一緒に用いうることを意味する。

本明細書で用いられる、示されたパーセンテージは他で指摘されないかぎり組成物の重量パーセンテージである。

亜鉛：クエン酸及び亜鉛：ピロ比

ピロ及びクエン酸の量は、口内組成物中における亜鉛の量との比率で表示される。モルベースで、亜鉛に対するクエン酸の量は亜鉛の量が“1”のとき少くと

も0.1である（即ち、亜鉛：クエン酸の比率は多くて1：0.1である）。同様に、亜鉛の量に対するピロの量は亜鉛が1のとき少くとも1である（即ち、亜鉛：ピロの比率は多くて1：1である）。好ましい亜鉛：クエン酸比は約1：0.1～約1：20、更に好ましくは約1：0.5～約1：4、更に好ましくは約1：1～約1：3である。好ましい亜鉛：ピロ比は約1：1～約1：20、更に好ましくは約1：2～約1：6、更に好ましくは約1：

3～約1：5である。亜鉛の比率量が1であるとき、クエン酸及びピロの比率量の合計が約3～約9、更に好ましくは約4：約7である亜鉛：クエン酸：ピロ比も好ましい。

本発明の目的に適した亜鉛の量は約0.005～約5%Zn、更に好ましくは約0.05～約2%Zn、更に一層好ましくは約0.1～約0.6%Znである。歯磨剤組成物において、亜鉛の好ましい量は約0.1～約2%、更に好ましくは約0.3～約0.6%である。洗口液、マウスリンス、マウススプレー及び歯用溶液において、亜鉛の好ましい量は約0.005～約1%、更に好ましくは約0.01～約0.75%、更に一層好ましくは約0.05～約0.5%である。

本発明の目的に適したクエン酸アニオンの量は約0.015～約15%クエン酸である。歯磨剤組成物において、クエン酸アニオンの好ましい量は約0.2～約8%、更に好ましくは約0.4～約7%、更に一層好ましくは約0.6～約6%である。洗口液、マウスリンス、マウススプレー及び歯用溶液において、クエン酸アニオンの好ましい量は約0.01～約12%、更に好ましくは約0.1～約6%、更に一層好ましくは約0.15～約1%である。

本発明の目的に適したピロアニオンの量は約0.5～約15%ピロである。歯磨剤組成物において、ピロイオ

ンの好ましい量は約1～約9%、更に好ましくは約2.5～約5%である。洗口液、マウスリンス、マウススプレー及び歯用溶液において、ピロアニオンの好ましい量は約0.01～約25%、更に好ましくは約0.1～約5%である。

適切な亜鉛イオン源には酸化亜鉛及び $Zn(NO_3)_2$ がある。適さない亜鉛源

はエチレンジアミン四酢酸亜鉛 (Zn EDTA) 及びニトリロ三酢酸亜鉛 (Zn NTA) である。好ましい亜鉛イオン源はZnOである。

適切なクエン酸イオン源にはクエン酸、クエン酸のアルカリ金属塩、特にクエン酸ナトリウム及びクエン酸カリウム；上記いずれかの薬学上許容される水和及び脱水塩；上記いずれかの混合物がある。

適切なピロイオン源は1989年12月5日付でParran & Sakkabに発行された米国特許第4,885,155号；1972年7月18日付でWidderらに発行された米国特許第3,678,154号；1973年6月5日付でFrancisらに発行された米国特許第3,737,522号；1986年12月9日付でGaffarらに発行された米国特許第4,627,977号明細書で開示されており、各々参考のため本明細書に組み込まれる。適切なピロイオン源にはピロリン酸四ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム酸 ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、ピロリン酸四カリウム ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)；限定されないが、一般式：

$\text{M}_{(n+2)} \text{P}_n \text{O}_{(3n+1)}$ (MはNa又はKであり、nは2～21の整数である) の直鎖縮合ポリリン酸を含めたリン酸；EHDP (エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸) 及びAHP (アザシクロヘプタン-2,2-ジホスホン酸) のようなホスホン酸及びジホスホン酸；ピロリン酸、ポリリン酸、ホスホン酸及びジホスホン酸の薬学上許容されるアルカリ金属塩；上記いずれかの混合物がある。好ましいポリリン酸イオンは、nが6、13及び21である上記式の場合である。好ましいピロイオンはピロリン酸イオンである。好ましいアルカリ金属はナトリウム及びカリウムである；アルカリ金属塩の混合物が許容される。更に好ましいピロイオン源はピロイオンのカリウム塩である。

組成物

局所口内キャリアの成分はヒト又は他の動物の口腔への投与に適して、かつお互に適合し、また、本発明の口内組成物で用いられる他の成分、特に活性剤と互いに適合する。本明細書で用いられる“適合”という用語は、通常の使用状況下で口内組成物の効力を実質上減少させる相互作用がないように諸成分が互いに混合されうることを意味する。

好ましい局所口内キャリアは洗口液、マウスリンス、マウススプレー、歯処置溶液、練歯磨剤、歯用ゲル、歯磨粉、予防用ペースト等にとり望ましい特徴を付与する。

本発明の局所口内キャリアは、熟練した実施者に周知である、このような組成物で典型的に用いられる成分を含んでいる。このような成分には抗虫歯剤、抗歯垢剤、抗歯石剤、歯科研磨剤、界面活性剤、香味剤、甘味剤、結合剤、保湿剤、増粘剤、緩衝剤、保存剤、着色剤、顔料、エタノール及び水があるが、それらに制限されない。

本発明の口内組成物のpHは重要であるが、ある程度まで変えることができる。組成物は口腔の組織との接触上安全なpH、即ちヒトの場合約9のpH以下、好ましくは約8.5のpH以下でなければならない。または、組成物のpHは好ましくはpH6以上、更に好ましくはpH7以上、更に一層好ましくはpH7.5以上である。

本発明の組成物の製造に際して、各成分の添加条件は混合物のpHが諸成分の混合中に常に処方pH以下に下がらないように最適化すべきである。最終組成物の安定性を最適にするため、少なくとも約7.5のpHにいつも維持されねばならない。

水は本発明の組成物の局所口内キャリアの成分である。商業的に適した組成物の製造に用いられる水は、低イオン含有率で、有機不純物を含まないことが好ましい。水は、好ましくは本発明の組成物の約2～約99%、更に好ましくは約20～約95%である。練歯磨剤の形態の場合、組成物は好ましくは約20～約99.5%、更に好ましくは約30～約99%、更に一層好ましくは約3

5～約98%、更に一層好ましくは約40～約97%の水を含んでいる。洗口液は好ましくは約2～約99.5%、更に好ましくは約45～約99%、更に一層好ましくは約75～約98%の水を含んでいる。

本発明の口内組成物を製造する場合には、特に望ましい粘稠性を示すため練歯磨組成物に結合剤及び／又は増粘剤を加えることが望ましい。これらの組成物に

適した結合剤は組成物の処方pHでノニオン性のものである。“ノニオン性”とは約10%以下のイオン化を意味する。本明細書で用いられる“処方pH”とは最終組成物のpHを意味する。適切な結合剤にはカラヤガム、アラビアガム及びトラガカントガムのような天然ガム；キサンタンガムのような多糖ガム；カラゲナンのような他の天然産物；セルロースエステルに基づくもの、即ちカルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）及びヒドロキシプロピルセルロース（HPC）のような化学的修飾天然産物；ポリビニルピロリドンのような合成結合剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム及びカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムのようなセルロースエーテルの水溶性塩があるが、それらに制限されない。カルボキシビニルポリマー結合剤はさほど望ましくないが、用いてもよい。コロイド性ケイ酸マグネシウムアルミニウム又は微粉碎シリカも、更にテクスチャーを改善するために増

粘剤の一部として使用できる。適切な結合剤のブレンド及び混合物もそれで作られた組成物の特徴を有意に改善するかもしれない。好ましい結合剤はCMC又はHECのような化学的修飾セルロースであり、更に好ましくはHECである。結合剤及び増粘剤は通常約0.1～10%、好ましくは約0.25～約7.5%、更に好ましくは約0.5～約3.5%の組合せ量で本発明の組成物中に存在する。

任意成分

本発明の組成物の局所口内キャリアで有用な歯科研磨剤には多くの異なる物質がある。選択される物質は、意図する組成物と適合して、象牙質を過度に磨耗させない物質でなければならない。これらには、例えばゲル及び沈降物を含めたシリカ、炭酸カルシウム、オルトリン酸二カルシウム二水和物、ピロリン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ポリメタリン酸カルシウム、不溶性ポリメタリン酸ナトリウム、水和アルミナと、尿素及びホルムアルデヒドの粒状縮合生成物のような樹脂研磨物質、参考のため本明細書に組み込まれる1962年12月25日付発行の米国特許第3,070,510号明細書でCooleyらにより開示されたような他の物質がある。研磨剤の混合物も用いてよい。

様々なタイプのシリカ歯科研磨剤が、歯エナメル質又は象牙質を過度に研磨せずに、例外的な歯科クリーニン

グ及び磨き性能の独特な効果を発揮することができる。この理由から、それらは本発明で使用上好ましい。

本発明で有用なシリカ研磨物質と他の研磨剤は、通常約0.1～30ミクロン、好ましくは約5～15ミクロン範囲の平均粒度を有している。シリカ研磨剤には沈降シリカ又はシリカゲル、例えば双方とも参考のため本明細書に組み込まれる1970年3月2日付で発行されたPaderらの米国特許第3,538,230号と1975年6月21日付で発行されたDiGiulioの米国特許第3,862,307号明細書で記載されたシリカキセロゲルがある。W. R. グレース&カンパニー、デビッドソン・ケミカル・ディビジョン (W.R.Grace & Company, Davidson Chemical Division) により商品名サイロイド (Sylod[®])

として市販されているシリカキセロゲルが好まし

い。好ましい沈降シリカ物質には、J. M. ヒューバー社 (J.M.Huber Corporation) から商品名ゼオデント (Zeo-

dent[®]) として市販されているもの、特に名称ゼオデン

ト 119[®] を有するシリカがある。これらのシリカ研磨

剤は、参考のため本明細書に組み込まれる、1982年7月20日付で発行されたWasonの米国特許第4,340,583号明細書で記載されている。

研磨剤の混合物も用いてよい。本明細書で記載された組成物中における研磨剤の量は、歯磨剤が練歯磨剤であるとき、約6～約70%、好ましくは約15～約50%、

更に好ましくは約15～約30%の範囲である。それより高い90%程のレベルであっても、組成物が歯磨粉であるときには用いてよい。

香味剤も本発明の口内組成物に加えて、それらをもっと嗜好的にすることができ、適切な香味剤にはメントール、冬緑油、ペパーミント油、スペアミント油、サッサfras油及びクローブ油がある。香味剤は通常本組成物中に0～約3重量%、好ましくは約0.04～約2%の量で含有される。

着色剤も外観を改善するために本発明の組成物に加えてよい。存在するならば、着色剤は典型的には約0.001～約0.5重量%のレベルで含有される。

甘味剤も本発明の組成物で好ましく、それらをもっと嗜好的にする。使用できる甘味剤にはアスパルテーム、アセスルフェーム、サッカリン塩、デキストロース、グルコース、レブロース、タウマチン、D-トリプトファン、ジヒドロカルコン及びシクラメート塩がある。サッカリン塩が好ましい。甘味剤は通常0～約6重量%、好ましくは約0.005～約5%の量で本組成物中に用いられる。

口内組成物は界面活性剤も含有することができる。適切な界面活性剤は、本発明の組成物に適したpH範囲にわたり適度に安定であって起泡するものであり、それには非石鹼アニオン系、ノニオン系、カチオン系、双極性

及び両性有機合成洗剤とそれらの適合性混合物がある。これらの適切な界面活性剤の多くは、双方とも参考のため本明細書に組み込まれる、1977年9月27日付でGieskeらに発行された米国特許第4,051,234号及び1976年5月25日付でAgricola、Briner、Granger及びWidderに発行された米国特許第3,959,458号明細書で開示されている。界面活性剤は、典型的には本発明の組成物中に0～約20重量%、好ましくは約0.1～約%、更に好ましくは約1～約4%のレベルで存在する。界面活性剤は難溶性成分、例えば一部の香味剤を溶解状態に保つ上で役立つ溶解剤として用いてもよい。この目的に適した界面活性剤にはポリソルベート及びポロキサマーがある。

本発明の組成物の口内キャリアのもう1つの任意成分は保湿剤である。保湿剤は練歯磨剤組成物を空気への暴露で硬化することから防ぎ、洗口液及び練歯磨剤組成物に口内湿潤感を与えるように働く。ある保湿剤は洗口液及び練歯磨剤組成物にフレーバーの望ましい甘味も付与できる。保湿剤は、純粋な保湿剤ベースで、通常本組成物の0～約70重量%、好ましくは約2～約55%である。本発明

の組成物で使用に適した保湿剤にはグリセリン、ソルビトール、キシリトール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール、特にソルビトール及びグリセリンのような食用多価アルコールがある。好まし

い保湿剤はソルビトール及びグリセリンであり、更に好ましくはソルビトールである。

不透明剤も練歯磨剤を不透明にするために本発明の練歯磨剤で用いてよい。適切な不透明剤には二酸化チタンと、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウムを含めた一部の研磨剤がある。不透明剤は通常本組成物の0～約4重量%、好ましくは約0.5～約3%である。

本発明の組成物の他の任意成分は保存剤である。保存剤は組成物中で微生物増殖を防ぐ。適切な保存剤にはメチルパラベン、プロピルパラベン、ベンゾエート及びエタノールがある。保存剤がエタノールであるならば、それは通常本組成物の0～約35重量%、好ましくは約5～約15%である。他の保存剤は通常本組成物の0～約5重量%、好ましくは約0.08～約2%である。

抗菌性抗菌剤も、それらが活性剤と適合するという条件付きで、本発明の口内組成物中に場合により存在できる。このような剤には、限定されないが、The Merck Index, 11th Ed. (1989), p.1520 (エントリーNo.9573)に記載のようなトリクロサン、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル；クロルヘキシジン (Merck Index, No.2090)；アレキシジン (Merck Index, No.222)；ヘキセチジン (Merck Index, No.4624)；サンギナリン (Merck Index, No.8320)；塩化ベンザルコニウム (Merck Index, No.1066)；サリチルアニリド (Merck

Index, No.8299)；臭化ドミフェン (Merck Index, No.3411)；塩化セチルピリジニウム (C P C) (Merck Index, No.2024)；塩化テトラデシルピリジニウム (T P C)；N-テトラデシル-4-エチルピリジニウムクロリド (T D E P C)；オクテニジン；デルモピノール、オクタピノール及び他のピペリジノ誘導体；ナイシン (nicin) 製剤；アウグメンチン、アモキシシリン、テトラサイクリン

、ドキシサイクリン、ミノサイクリン及びメトロニダゾールのような抗生物質；
米国特許第4,670,252号明細書に記載されたような、過酸化サイリウム
、過酸化水素のような過酸化剤と、モノフタル酸マグネシウム及びそのアナログ
；上記抗菌性抗歯垢剤のアナログ及び塩がある。存在するとすれば、抗菌性抗歯
垢剤は本発明の組成物の0～約6重量%、好ましくは約0.1～約5%である。

漂白剤も本発明の口内組成物中に存在できる。適切な漂白剤には過酸化水素、
過酸化アルカリ金属及びスーパーオキシドのような有機及び無機酸化剤と、モノ
ペルオキシフタレート及び過安息香酸誘導体のような有機過酸化剤がある。存在
するとすれば、このような漂白剤は本発明の組成物の0～約6重量%、好ましく
は約1～約5%である。

栄養素も、それらが活性剤と適合するという条件付きで、本発明の口内組成物
中に存在できる。このような剤

には葉酸、レチノイド類（ビタミンA）、ビタミンC、ビタミンEがある。存在
するとすれば、栄養素は通常本発明の組成物の0.001～約10重量%である
。

他の任意成分には安全有効量のフッ化物イオン源も含み、これは典型的には水
溶性フッ化合物の形をしている。この水溶性フッ化合物は、典型的には約0
.0025～約5.0重量%、好ましくは約0.005～約2.0重量%のフッ
化物濃度を示すために十分な量で本発明の組成物中に存在する。好ましいフッ化
物源はフッ化ナトリウム、酸味のあるリン酸フッ化物及びモノフルオロリン酸ナ
トリウムである。1972年7月18日付でWidderらに発行された米国特許第3
,678,154号明細書はこのような塩とその他について開示しており、参考
のため本明細書に組み込まれる。

他の任意成分には合成又は天然アニオン系ポリマーポリカルボキシレート、多
糖及びポリサルフェートがある。ポリマーは約0.05～約3%、更に好ましく
は約0.05～約2%、更に一層好ましくは約0.1～約2%の重量で存在する
。適切なポリマーには無水マレイン酸又は酸と他の重合性エチレン不飽和モノマ
ーとのコポリマー、直鎖ポリカルボキシレート、アルギネート、ペクチン、カラ

ゲナンがあるが、それらに制限されない。無水マレイン酸又は酸と他の重合性エチレン不飽和モノマーとの1:4~4:1コポリマーが最も好ましく、好まし

くは約30,000~約1,000,000の分子量(MW)を有するメチルビニルエーテル(メトキシエチレン)である。これらのコポリマーは、例えばガントレ

ズ(Gantrez[®]) AN139(MW500,000)、A

N119(MW250,000)、好ましくはGAF社のS-97ファーマキューティカル・グレード(Pharmaceutical Grade)(MW70,000)として入手できる。

他の機能性ポリマーポリカルボキシレートには、無水マレイン酸とアクリル酸エチル、メタクリル酸ヒドロキシエチル、N-ビニル-2-ピロリドン又はエチレンとの1:1コポリマー(後者は例えばモンサント(Monsanto)EMA No. 1103、MW10,000及びEMAグレード61として入手できる)と、アクリル酸とメタクリル酸メチルもしくはヒドロキシエチル、アクリル酸メチルもしくはエチル、イソブチルビニルエーテル又はN-ビニル-2-ピロリドンとの1:1コポリマーのような、米国特許第3,956,480号明細書に開示されたものがある。

好ましい組成物

本発明の好ましい組成物は歯磨剤、特に練歯磨剤の形態である。練歯磨剤の成分には、通常歯科研磨剤(約10~約50%)、界面活性剤(約0.5~約10%)、増粘剤(約0.1~約5%)、保湿剤(約10~約70%)、香味剤(約0.04~約2%)、甘味剤(約0.

1~約3%)、着色剤(約0.01~約0.5%)及び水(約2~約45%)を含んでいる。

本発明の他の好ましい組成物は洗口液、マウススプレー及び歯用溶液である。このような洗口液及びマウススプレーの成分には、水(約45~約99%)、エ

タノール（0～約25%）、保湿剤（0～約50%）、界面活性剤（約0.01～約7%）、香味剤（約0.04～約2%）、甘味剤（約0.1～約3%）及び着色剤（約0.001～約0.5%）を含んでいる。このような洗口液及びマウスプレーは抗歯垢剤（約0.1～約5%）も含有してよい。

使用方法

本発明の他の面は、安全有効量の活性剤を含んだ組成物の口腔の組織への適用による、口臭、歯垢、歯石及び歯肉炎の治療又は予防方法に関する。このような組成物は前記されている。

これらの方法では、好ましくは前記のような本発明の口内組成物を口腔に投与することにより、安全有効量の活性剤を投与する。好ましくは、本発明の方法では少くとも約0.001gの活性剤を含んだ組成物の量を投与する。歯及び他の口腔組織は活性剤に暴露される。

口内組成物が練歯磨剤である場合、好ましくは約0.3～約15g、好ましくは約0.5～約5g、更に好ましくは約1～約2gの練歯磨剤が適用具、例えば歯ブラ

シに塗布される。次いで適用具は口内組成物が口腔の組織、特に歯及び歯肉と接触するように口腔表面と接触させられる。適用具は、例えばブラッシングにより歯表面への口内組成物の均一な分布を行うために更に用いられる。適用は好ましくは約15秒間～約10分間、更に好ましくは約30秒間～約3分間、更に一層好ましくは約1～約2分間にわたり続ける。適用後、典型的には、練歯磨剤残留物は口腔に許容される液体、典型的には水を用いてすすぐことにより歯表面から除去され、口腔から吐出される。

口内組成物が洗口液である場合、典型的には約1～約20ml、好ましくは約2～約15ml、最も好ましくは約10～約15mlの抗歯垢活性剤を含有した液体洗口剤が口腔に導入される。次いで液体洗口剤は、口腔の組織中にわたり洗口液の改善された分布を得るために、約10秒間～約10分間、好ましくは約15秒間～約3分間、更に好ましくは約30秒間～約2分間にわたり口腔内ですすがれる。すすぎ後、洗口液は典型的には口腔から吐出される。

適用頻度は、好ましくは約3回／週～約4回／日、更に好ましくは約1～約3回／日、更に一層好ましくは約1～約2回／日である。処置期間は典型的には約1日～生涯にわたる。

例

下記非制限例は本発明の範囲内にある好ましい態様について更に記載及び説明している。例は単に説明目的であって、本発明の制限として解釈されてはならず、その多数のバリエーションが本発明の精神及び範囲から逸脱せずに可能である。

本発明の組成物は口内ケア製品を作るために常用される方法を用いて製造できる。

例 I ～VI

以下は本発明の歯磨剤組成物の例であり、慣用的プロセスを用いて製造する。示された数値は組成物の重量%である。製造中、pHは最低pH7.5で維持する。

成分	例 I	例 II	例 III	例 IV	例 V	例 VI
ソルビトール	31.65	31.65	31.65	31.65	31.65	31.65
PEG - 6		3	3	3	3	3
クエン酸	1.46	0.088	0.91	0.433	1.05	0.44
クエン酸ナトリウム	3.68		0.144	0.856		5.28
硝酸亜鉛	2.97					
酸化亜鉛		0.374	0.407	0.407	0.407	0.407
ピロリン酸四ナトリウム (無水)	7.12	7.58			5.78	
ピロリン酸ナトリウム酸				0.62		0.497
ピロリン酸四ナトリウム			6.65	4.6		3.39
フッ化ナトリウム	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24
サッカリンナトリウム	0.46	0.46	0.46	0.46	0.46	0.46
二酸化チタン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
シリカ	22	22	22	22	22	22
グリセリン	9	9	2.25	2.25	9	2.25
カルボキシメチルセルロース	1		0.5	0.75	0.5	0.5
キサントガム		0.4	0.4	0.75	0.4	0.4
ヒドロキシエチルセルロース		0.5				
ラウリル硫酸ナトリウム (27.9%水溶液)	4	4	4	4	4	4
フレーバー	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
KOH/HCl/水	pH7.5	pH8.5	pH8.0	pH8.0	pH8.0	pH8.0
	までq. s.	までq. s.	までq. s.	までq. s.	までq. s.	までq. s.
合計	100	100	100	100	100	100

例VII

歯科予防処置後に、人はフッ化物無抗歯石剤の練歯磨剤 1 g を用いて 1 日 2 回 60 秒間にわたり歯をブラッシングする。8 週間後、彼は歯科医により行われる歯科予防処置をうける。次の 8 週間にわたり、その人は例 I の組成物 1 g で 1 日 2 回 60 秒間にわたり歯をブラッシングする。8 週間後、その人は最初の 8 週間

後よりも有意に少ない歯石を歯に有している。

例VIII

歯科予防処置後に、人はフッ化物無抗歯石剤の練歯磨剤 1 g を用いて 1 日 2 回 60 秒間にわたり歯をブラッシングする。1 週間後、彼は歯科医により行われる歯科予防処置を受ける。翌週、その人は例 IV の組成物 1 g で 1 日 2 回 60 秒間にわたり歯をブラッシングする。1 週間後、その人は最初の週の後よりも有意に少ない歯垢を歯に有している。

例 IX

歯科予防処置後に、人はフッ化物無抗歯石剤の練歯磨剤 1.5 g を用いて 1 日 2 回 60 秒間にわたり歯をブラッシングする。9 週間後、彼は歯科医により行われる歯科予防処置を受ける。次の 9 週間にわたり、その人は例 III の組成物 1.5 g で 1 日 2 回 60 秒間にわたり歯をブラッシングする。9 週間後、その人は最初の 9 週間後よりも有意に少ない歯石を歯に有している。

例 X～XIV

以下は本発明の洗口液及びデンタルリンス組成物の例であり、慣用的プロセスを用いて製造する。示された量は組成物の重量%である。製造中、下記組成物の pH は最低 pH 7.5 で維持する。

成分	例X	例XI	例XII	例XIII	例XIV
グリセリン	10	10	10	10	10
エタノール	10	10	10	10	10
クエン酸ナトリウム	0.41	3.84			1.28
クエン酸			11.4	3.8	
塩化亜鉛		1.36			
酸化亜鉛	0.081		1.63	0.81	0.41
ピロリン酸四カリウム (60%溶液)	1.1			5.51	1.1
ピロリン酸四ナトリウム				2.66	0.27
トリポリリン酸ナトリウム			7.36		0.37
ピロリン酸ナトリウム酸		6.66			0.22
ラウリル硫酸ナトリウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
サッカリンナトリウム	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
フレーバー	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
NaOH/HCl & 水	pH7.5で q. s. 100%	pH8.5で q. s. 100%	pH8.5で q. s. 100%	pH7.5で q. s. 100%	pH8.0で q. s. 100%

例XV

歯科予防処置後に、人は無抗歯石剤マウスリンス10mlを用いて8週間にわたり1日2回20秒間にわたり彼女の口をすすぐ。8週間後にその人は歯科予防処置をうけ、例XIの組成物10mlで1日2回20秒間にわたりすすぐ。8週間後、その人は無抗歯石剤マウスリンスを用いた最初の8週間後よりも有意に少ない歯石を歯に有している。

例XVI

歯科予防処置後に、人は無抗歯垢剤マウスリンス12mlを用いて1週間にわたり1日2回30秒間にわたり彼女の口をすすぐ。この週の間、その人は歯をブラッシングしない。1週間後にその人は歯科予防処置をうけ、例XIIIの組成物12mlで1日2回30秒間にわたりすすぐ。この週の間、その人は歯をブラッシングしない。1週間後、その人は無抗歯垢剤マウスリンスを用いた最初の週後よりも

有意に少ない歯垢を歯に有している。

例XVII

歯科予防処置後に、人は無抗歯石剤マウスリンス15mlを用いて9週間にわたり1日2回45秒間にわたり彼女の口をすすぐ。9週間後にその人は歯科予防処置をうけ、例XIVの組成物15mlで1日2回45秒間にわたりすすぐ。9週間後、その人は無抗歯石剤の練歯磨剤を用いた最初の9週間の後よりも有意に少ない歯石を歯に有

している。

本発明の特定の態様が記載されてきたが、これら例の様々な変更及び修正が本発明の精神及び範囲から逸脱せずに行えることは当業者にとり明らかであろう。添付された請求の範囲では、本発明の範囲内に属するすべてのこのような修正をカバーしているつもりである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/US 93/11786A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K7/16 A61K33/42 A61K33/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 295 116 (UNILEVER) 14 December 1988 see examples 1-8 ---	1-10
A	US,A,4 187 288 (CORDON ET AL.) 5 February 1980 see column 2, line 62 - column 3, line 1; claims 1,2 ---	1-10
A	DE,A,27 47 852 (COLGATE-PALMOLIVE) 3 May 1979 see claims 1,3,13 ---	1-10
A	EP,A,0 396 232 (VIPONT PHARMACEUTICAL INC.) 7 November 1990 see the whole document ---	1-10
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 March 1994

Date of mailing of the international search report

13. 04. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 93/11786

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 309 409 (COLL-PALAGOS ET AL.) 5 January 1982 see claim 1	1-10
A	US,A,5 000 944 (PRENCIPE ET AL.) 19 March 1991 see claim 1	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No.

PCT/US 93/11786

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0295116	14-12-88	AU-A- 1746088	15-12-88
		JP-A- 1013015	17-01-89
US-A-4187288	05-02-80	AU-B- 504915	01-11-79
		AU-A- 1044476	28-07-77
		CA-A- 1086228	23-09-80
		CA-A- 1095423	10-02-81
		GB-A- 1533634	29-11-78
		US-A- 3989814	02-11-76
		US-A- 4144322	13-03-79
		US-A- 4170634	09-10-79
		US-A- 4174387	13-11-79
DE-A-2747852	03-05-79	NONE	
EP-A-0396232	07-11-90	AU-B- 632097	17-12-92
		AU-A- 5128190	13-09-90
		CA-A- 2011928	13-09-90
		JP-A- 3014513	23-01-91
		US-A- 5066483	19-11-91
US-A-4309409	05-01-82	CA-A- 1105389	21-07-81
US-A-5000944	19-03-91	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, UZ, VN

(72)発明者 ボルペンハイン, マシュー エドワード
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、
ガリア、ドライブ、2771

(72)発明者 シャンプハグ, プリンダ ラムシャンドラ
アメリカ合衆国オハイオ州、メインビル、
キャンドルメーカーズ、レイン、2255